

LA VACCINATION

*Dr Sabrina MEJDOUB
Dr Hend HACHICHA
Dr Hatem MASMOUDI*

HISTORIQUE :

L'histoire de la vaccination commence dès l'antiquité avec la variolisation qui consiste à l'inoculation intra-nasale d'une faible quantité de matière séchée provenant d'une pustule variolique. Basée sur l'observation d'une relative résistance à la variole des sujets ayant préalablement survécu à une épidémie de cette maladie, la variolisation importée de Chine en Europe au XVIII^{ème} siècle fut l'objet de vives controverses. Elle provoque une infection modérée suivie d'une protection durable contre toute réinfection. Cependant, une variole fatale peut se développer dans environ 3% des cas. À la fin du XVIII^{ème} siècle, le médecin anglais Edward Jenner avait remarqué que les femmes chargées de la traite des vaches étaient résistantes à la variole. Il eut l'idée en 1796 d'inoculer du pus d'une fermière atteinte de la vaccine (Cow-pox virus) à un jeune enfant qui survécut à une injection délibérée de pustule varioleuse 3 semaines après. Il a ainsi montré, sans pouvoir l'expliquer, qu'il était possible de fournir à un individu une protection préventive contre la variole, maladie épidémique souvent mortelle, en lui inoculant du pus prélevé sur une personne ou une vache atteinte de la vaccine (équivalent de la variole humaine), une maladie bovine bénigne. On sait maintenant que le virus de la vaccine ressemble au virus de la variole avec lequel il partage les composants antigéniques immunodominants (l'immunité contre le virus de la vaccine protège ainsi aussi contre celui de la variole) mais n'a pas son pouvoir pathogène (la vaccine est une maladie bénigne aussi bien chez la vache que chez l'homme). La vaccination contre la rage a ainsi commencé progressivement au 19^{ème} siècle mais son principe, fruit du hasard de l'existence d'un germe similaire à l'agent pathogène mais bénin, ne pouvait être appliqué aux autres maladies infectieuses graves.

Ce n'est qu'en 1878 que Louis Pasteur établit le principe général de la vaccination en remarquant que des cultures de bacilles du choléra de poule desséchées (Pasteur parti en congé pour quelques semaines, son assistant avait oublié de rajouter régulièrement du milieu de culture dans les boîtes de Pétri contenant les bacilles) remises en solution et injectées à des poules, non seulement ne provoquaient plus de choléra, mais permettaient aussi et surtout de protéger ces poules contre les injections ultérieures de bacilles du choléra de la poule vivants : c'est le principe de l'atténuation que Pasteur appliqua en 1885 au traitement d'un jeune enfant mordu par un chien atteint par la rage. Il lui administra un extrait spinal d'animaux rabiques atténué par dessiccation pendant plusieurs jours à température ambiante ; un processus qui a permis d'atténuer le pouvoir pathogène du virus de la rage sans que celui-ci perde son pouvoir immunisant. Il est à noter que contrairement à la plupart des vaccinations, celle du jeune Joseph Meister fut effectuée après l'exposition au risque et non avant ; elle a pu être efficace du fait que le virus de la rage progresse lentement dans le système nerveux.

Si Jenner et Pasteur sont reconnus comme les immunologistes qui ont introduit la vaccination (induction d'une immunité active), Emil Von Behring et Hidésaburo Kitasato sont les pionniers de la sérothérapie (immunisation passive). Ces chercheurs ont été les premiers à montrer que l'immunité suscitée chez un animal peut être transférée chez un autre en lui injectant le sérum du premier.

I- INTRODUCTION :

La vaccination est un procédé qui consiste à administrer à l'individu un principe actif (agent pathogène tué, atténué ou composant du micro-organisme...) afin d'induire une réponse immunitaire spécifique protectrice et durable. La vaccination a pour effet de réaliser « artificiellement » et sans les risques que comportent les maladies infectieuses, l'état d'immunité et de mémoire immunitaire que celles-ci entraînent.

La généralisation de la vaccination a permis de diminuer considérablement la fréquence et la gravité de plusieurs maladies infectieuses telles que la diphtérie, la rougeole, les oreillons, la coqueluche, la rubéole, la poliomyélite et le tétanos.

L'exemple le plus démonstratif de la puissance de la vaccination est l'éradication de la variole, maladie autrefois responsable de 10% des décès dans le monde.

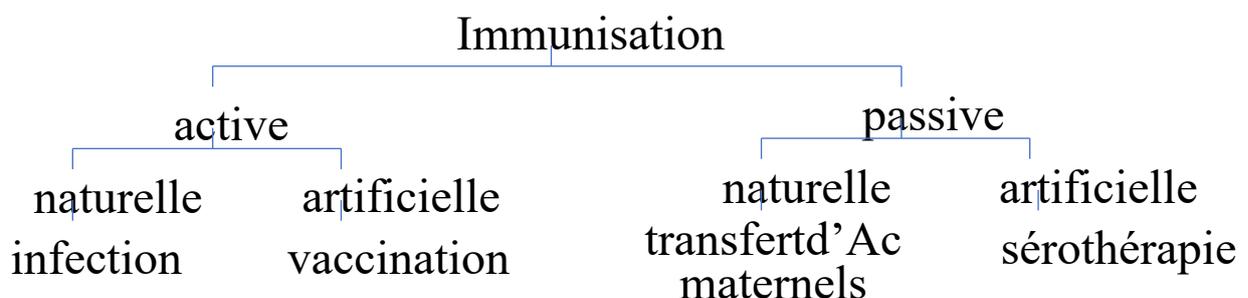
Toutefois, malgré l'existence de nombreux vaccins efficaces, les infections représentent encore une cause majeure de décès (deuxième cause de décès dans le monde après les maladies cardiovasculaires). En effet, de nombreuses maladies infectieuses ne disposent toujours pas de vaccins (VIH) ou de vaccins suffisamment efficaces (grippe, virus respiratoire syncytial (VRS) aux âges extrêmes de la vie). De plus, le XXI^{ème} siècle est témoin de l'émergence de nombreuses maladies infectieuses nouvelles dont la Covid-19, Ebola... La vaccination est donc toujours un sujet d'actualité surtout avec le développement de nouvelles technologies vaccinales.

II- IMMUNISATION ACTIVE ET IMMUNISATION PASSIVE :

L'immunisation est dite active lorsqu'il y a production d'un état de résistance à un antigène par l'action directe d'anticorps ou de cellules spécifiques à cet antigène. Ces effecteurs de la réponse immunitaire sont produits par l'individu lui-même suite à l'exposition à l'antigène. Cette exposition peut être naturelle suite à une infection ou artificielle au cours de **la vaccination**.

L'immunisation est dite passive lorsqu'il y a transmission d'un état de résistance, à un antigène (Ag) donné, par le transfert d'anticorps (Ac) préformés à un receveur. L'immunisation passive peut se produire naturellement par transfert des Ac maternels au fœtus à travers le placenta. Les Ac maternels présents dans le colostrum et dans le lait fournissent ainsi une immunité passive à l'enfant. L'immunisation peut aussi être réalisée d'une manière artificielle en injectant à un receveur des Ac préformés chez un donneur : c'est la **sérothérapie**.

Actuellement, l'immunisation passive est administrée en routine aux individus exposés au botulisme, au tétanos, à la diphtérie, à l'hépatite, à la rougeole et à la rage, ainsi qu'aux sujets mordus par des serpents ou piqués par des scorpions.



Alors que le but de l'immunisation passive est une protection transitoire ou une amélioration d'un état existant, le but de l'immunisation active est la mise en place d'une immunité protectrice et d'une mémoire immunitaire.

III- OBJECTIFS GENERAUX ET EVALUATION DES STRATEGIES VACCINALES :

Le principal objectif de la vaccination est la prévention des maladies infectieuses qui sont actuellement responsables d'environ un tiers de la mortalité globale dans le monde. Les maladies les plus fréquentes et les plus graves sont les diarrhées, les infections respiratoires, le SIDA, la tuberculose, la rougeole et le paludisme. L'émergence de plus en plus rapide des bactéries résistantes aux antibiotiques incite au développement de la prévention vaccinale pour substituer l'antibiothérapie. En plus de la protection individuelle des personnes exposées à un micro-organisme, la vaccination peut permettre l'éradication du pathogène surtout lorsque le micro-organisme ne peut pas se développer en dehors de l'hôte humain (varirole, poliomyélite, hépatite...).

Le choix de la stratégie vaccinale est un compromis entre de multiples contraintes : les caractéristiques épidémiologiques de la maladie infectieuse, son mode de transmission et surtout le type de la réponse immunitaire protectrice que l'on souhaite induire. Certains vaccins ont pour objectif d'induire une immunité stérilisante, empêchant le développement du pathogène, d'autres ne confèrent qu'une immunité protectrice évitant les formes graves de la maladie tel que le vaccin contre la tuberculose. Enfin, certains vaccins peuvent être conçus en vue d'une utilisation thérapeutique et non prophylactique. C'est le cas des vaccins à l'étude pour le traitement du cancer, de l'hépatite virale, de l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) ou par le papilloma virus humain (HPV).

L'évaluation de l'efficacité d'un vaccin est toujours difficile. Le vaccin doit être immunogène et induire la production d'Ac chez l'animal et chez l'homme. Cela doit être prouvé chez des volontaires sains, mais la preuve définitive de l'efficacité du vaccin ne peut être apportée que par des campagnes de vaccination en zones endémiques.

La stratégie vaccinale doit enfin tenir compte des problèmes éthiques soulevés par le risque vaccinal, des problèmes économiques et logistiques qui peuvent entraver la production ou l'utilisation d'un vaccin (coût, conservation...).

Un vaccin efficace doit être sûr et protecteur. Il doit fournir une protection de longue durée, induire la production d'Ac neutralisants et de cellules T protectrices mais aussi celle de lymphocytes B et T mémoire spécifiques. Il doit aussi être biologiquement stable, facile d'administration, sans effets secondaires et de coût faible.

IV- FACTEURS INFLUENÇANT L'IMMUNOGENICITE D'UN VACCIN :

1- Facteurs propres à l'antigène :

* nature moléculaire : De façon générale, les protéines sont les substances immunogènes les plus puissantes. En outre, plus la masse moléculaire est élevée, plus l'antigène est immunogène. Les polysaccharides de petit poids moléculaire sont ainsi conjugués à une protéine afin d'être plus immunogènes. Les principales protéines utilisées pour la conjugaison dans la fabrication des vaccins actuels sont: l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et la protéine OMP provenant de la capsule de *Neisseria meningitidis*.

* l'adjuvant ou l'immunostimulant associé :

Les adjuvants sont utilisés pour renforcer le pouvoir immunisant du vaccin tout en diminuant la dose de l'antigène utilisé. Ils permettent ainsi une réponse immunitaire plus forte par :

1. Un effet dépôt : ralentissement du relargage de l'Ag au point d'injection
2. L'induction d'une réponse inflammatoire et innée avec recrutement des cellules présentatrices d'Ag (CPA) et stimulation de l'expression des molécules de co-stimulation sur ces cellules
3. L'orientation de la polarisation de la réponse immunitaire en stimulant la production cytokinique, ex :
 - Alumine, toxines bactériennes → (TH2)
 - Monophosphoryl lipid A (PML) → (TH1)

L'adjuvant le plus souvent utilisé est le sel d'aluminium (en général, phosphate ou hydroxyde d'aluminium). Lorsqu'un vaccin en contient, il doit être administré par voie intramusculaire, car son écoulement dans les tissus sous-cutanés peut causer une

réaction inflammatoire importante, des nodules sous-cutanés et même parfois des abcès stériles.

D'autres adjuvants peuvent être utilisés, comme l'émulsion huile-eau MF59 ou les adjuvants AS03 (composé de polysorbate 80, de tocophérol et de squalène) et AS04 (composé d'hydroxyde d'aluminium et de monophosphoryl-lipid A).

* la voie d'administration : elle dépend de la nature de la réponse immune recherchée. Si on cherche le développement d'une immunité muqueuse protectrice, contre le virus de la grippe par exemple, l'administration du vaccin par aérosol ou par instillation nasale serait plus efficace que l'injection sous-cutanée.

Pour les vaccins à virus vivants atténués, la voie d'administration (IM ou SC) ne semble jouer aucun rôle au niveau de leur immunogénicité.

2- Facteurs propres à l'hôte :

* l'âge de la vaccination : il dépend des caractéristiques épidémiologiques du pathogène et des caractéristiques immunologiques du sujet à vacciner. A noter que chez l'enfant, la réponse cytotoxique des lymphocytes T (LT) CD8⁺ est diminuée, ainsi que l'activité des cellules NK (Natural Killer). En plus, la réponse humorale est plus faible et la mémoire immunologique est moins bonne que chez l'adulte. La présence chez le nourrisson de taux élevés d'Ac maternels inhibe la réponse immunitaire T et B. D'autre part, la capacité d'obtenir une réponse immunitaire efficace est plus faible chez le sujet âgé (involution du thymus, diminution du nombre de LT et surtout de la diversité de leur répertoire de TCR).

* Facteurs génétiques

Certaines personnes répondent mieux que d'autres au vaccin. Cela est lié à des déterminants génétiques tels que les Ag du système HLA. En fait les molécules HLA, de par leur rôle dans la présentation de l'Ag, influencent le statut post vaccinal de l'individu pour plusieurs vaccins dont ceux contre l'hépatite B et le ROR. Ainsi, la majorité des 10% d'individus qui ne répondent pas au vaccin contre l'hépatite B et restent donc Ac anti-HBs négatifs, le font parce qu'ils n'expriment aucune des molécules HLA classe II capables de présenter les peptides de l'Ag HBs aux LT spécifiques.

* Immunodéficiences

Acquise ou congénitale, l'immunodéficience diminue la réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire. Elle constitue une contre-indication absolue à l'administration des vaccins atténués.

* Malnutrition

Elle entraîne une diminution de la réponse immunitaire surtout cellulaire

V- PRINCIPAUX TYPES DE VACCINS UTILISES ACTUELLEMENT, LES DIFFERENTES PLATEFORMES VACCINALES :

1) Vaccins utilisant des organismes pathogènes entiers : La plupart des vaccins couramment utilisés sont constitués de micro-organismes **inactivés** (tués), ou de virus vivants mais **atténués** (non virulents). Les vaccins atténués, en raison de leur capacité de croissance transitoire chez l'hôte, apportent une exposition prolongée du système immunitaire à des épitopes individuels du pathogène, ce qui se traduit par une immunogénicité accrue et la formation de cellules à mémoire permettant d'éviter les rappels répétés.

Contrairement aux vaccins atténués, l'immunisation par des vaccins inactivés est moins efficace dans l'induction d'une immunité à médiation cellulaire et la production d'Ac de type IgA sécrétoires. De plus, elle nécessite plusieurs rappels pour maintenir l'état immun de l'hôte.

Les caractéristiques essentielles de ces **2 types de vaccins** sont comparées dans le tableau suivant :

Caractéristiques	Vaccin atténué	Vaccin inactivé
Production	Sélection d'organisme pathogène non virulent par : - culture dans des conditions défavorables - passage dans divers hôtes	Le pathogène est tué par des produits chimiques ou par des rayons gamma
Nécessité de rappels*	Généralement 1 seul rappel	Plusieurs rappels
Stabilité relative	Moins stable	Plus stable (avantage dans les pays sous-développés)
Type d'immunité induite	Immunité humorale + immunité à médiation cellulaire	Immunité humorale

Tendance à l'inversion	Oui	Non
exemple	Tuberculose (BCG), rougeole, rubéole, oreillons	Rage, hépatite A

2) Vaccins utilisant des macromolécules purifiées ou vaccins sous-unitaires :

Ce type de vaccin permet d'éviter les risques de l'utilisation des micro-organismes entiers. Ces vaccins sous-unitaires présentent une capacité de stimulation immunitaire plus précise par le ou les Ag immunodominants de l'agent pathogène, moins d'effets secondaires mais une immunogénicité parfois moins importante.

a) Anatoxines bactériennes : les exotoxines de certaines bactéries sont responsables de la plupart des symptômes de la maladie (exemple : tétanos, diphtérie). On peut fabriquer des vaccins contre ces maladies en inactivant les exotoxines tout en préservant leur capacité antigénique. Ceci est possible par l'action de certains produits chimiques sur la toxine native ou en produisant une toxine inactivée par génie génétique.

b) Vaccins polysaccharidiques : la virulence de certaines bactéries dépend essentiellement des propriétés anti-phagocytaires de polysaccharides hydrophiles de leurs capsules. Le recouvrement de la capsule par des Ac et/ou des composants du complément augmente considérablement la capacité phagocytaire des polynucléaires et des macrophages. Le vaccin actuel contre *Streptococcus pneumoniae* est constitué de 23 polysaccharides antigéniquement différents. Le vaccin induit la formation d'Ac opsonisants. Il est administré aux sujets à haut risque. Le vaccin contre *Nisseria meningitidis* fonctionne de la même manière. Une des limites des vaccins polysaccharidiques est leur incapacité à activer les LT helper et donc à induire une maturation d'affinité des Ac et une mémoire immunitaire. Une solution à ce problème consiste à conjuguer l'Ag polysaccharidique à une protéine porteuse servant à impliquer directement les LT helper : par exemple le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) est constitué d'un polysaccharide capsulaire de type B uni par covalence à une protéine porteuse, l'anatoxine tétanique.

c) Vaccins protéiques : C'est le cas des vaccins coquelucheux acellulaires qui contiennent les Ag purifiés de *Bordetella pertussis* (toxine pertussique, pertactine, hémagglutinine filamenteuse...).

C'est le cas aussi des protéines recombinantes ; le premier vaccin utilisant un Ag recombinant approuvé pour une utilisation chez l'homme est le vaccin contre l'hépatite B. Il a été développé en clonant le gène du principal Ag de surface du virus de l'hépatite B (l'Ag HBs) dans des cellules de levures.

Un troisième type de vaccin protéique est représenté par les vaccins VLP ou « virus-like particles ». Ces vaccins à pseudo particules virales ressemblent étroitement aux virus, mais ne sont pas infectieux car ils ne contiennent aucun matériel génétique viral. Étant donné que les VLP ne peuvent pas se répliquer, ils offrent une alternative plus sûre aux virus atténués. Les exemples incluent le vaccin contre l'HPV.

3) Vaccins utilisant des vecteurs recombinants :

Ces vaccins utilisent des vecteurs non pathogènes pour l'homme pour induire une réponse immunitaire contre le pathogène d'intérêt grâce à l'insertion du ou des gènes d'intérêt dans le génome du vecteur. En effet, il est possible d'introduire les gènes qui codent les principaux Ag de pathogènes particulièrement virulents dans des virus atténués ou des bactéries qui servent de vecteur : exemple le virus de la vaccine, le canarypox virus, le poliovirus atténué, les adénovirus, les souches atténuées de *salmonella* ou de *shigella*. L'immunogénicité nécessite le maintien des capacités de colonisation du vecteur, sa multiplication et sa persistance pendant un délai suffisant pour l'immunisation. Le vecteur lui-même ne doit pas être vigoureusement immunogène de façon à permettre des injections de rappel. En plus des Ag immunogènes, on peut introduire dans ces vecteurs de l'ADN de cytokines telles que l'interleukine 12 (IL12) qui joue le rôle d'un puissant adjuvant.

4) Vaccins constitués d'acides nucléiques :

Il s'agit d'une innovation en matière de stratégie vaccinale. De tels vaccins non viraux à base d'acides nucléiques sont sur certains aspects plus sûrs que les vaccins conventionnels. En effet, comme le processus de fabrication ne nécessite pas de produits chimiques toxiques ni de cultures cellulaires susceptibles d'être contaminées accidentellement par des virus, ces vaccins évitent les risques courants associés à d'autres plateformes vaccinales, notamment les vaccins à virus vivants, à vecteurs viraux, à virus inactivés ou de sous unités protéiques. Un autre avantage majeur de ce type de vaccins est la rapidité de leur processus de fabrication par rapport aux vaccins

conventionnels permettant l'obtention d'un stock de vaccins important en peu de temps notamment pour des maladies infectieuses dévastatrices émergentes et ré-émergentes. Les acides nucléiques délivrés sont soit de l'ADN ou de l'ARN.

* **Vaccins utilisant l'ADN :** il s'agit d'introduire directement par injection intramusculaire ou intradermique le gène codant l'Ag vaccinal cloné dans un plasmide d'ADN bactérien. Il y aura donc expression *in situ* de l'Ag vaccinal induisant le développement d'une réponse immune humorale et cellulaire.

L'un des atouts de cette stratégie est que la protéine antigénique est exprimée dans sa forme native, sans dénaturation et stimule à la fois les 2 branches de la réponse immune (humorale et cellulaire) comme s'il s'agissait d'un virus atténué tout en évitant les risques de ce dernier.

Les avantages majeurs de cette stratégie sont d'ordre pratique :

- la réfrigération n'est pas nécessaire pour la manipulation et le stockage de l'ADN plasmidique,
- le même vecteur plasmidique peut être manipulé à la demande pour faire toute une série de protéines correspondant à des pathogènes différents,
- les gènes de certaines cytokines ou chimiokines peuvent être inclus dans l'ADN plasmidique pour diriger la réponse immune vers une voie optimale.

Bien que ce type de stratégie soit séduisant en présentant une bonne tolérance et aussi une bonne immunogénicité, les vaccins à ADN n'ont pas remporté le succès attendu lors des premiers essais cliniques. Les technologies d'administration ont été optimisées pour augmenter l'efficacité de ces vaccins à ADN chez l'homme. Cependant, le risque potentiel d'intégration de cet ADN exogène dans le génome de l'hôte reste toujours possible ou tout au moins, il est encore sujet de débat et de controverse !

* **Vaccins utilisant l'ARN :** l'ARNm (ou messenger) codant pour l'Ag immunodominant de l'agent pathogène (ex : protéine de l'enveloppe virale que le virus utilise pour se fixer sur la membrane plasmique de la cellule cible à infecter, Gp 120 pour le HIV, protéine S ou Spike pour le SARS-COV 2) obtenu par transcription *in vitro* et intégré dans une nanoparticule lipidique (ou autre support qui sert à protéger l'ARN de la dégradation par les nucléases cellulaires et à le transporter et guider jusqu'au

cytosol où il est libéré). Après l'injection du vaccin par voie intramusculaire, l'ARNm est traduit dans le réticulum endoplasmique et la protéine antigénique correspondante ainsi produite est libérée (stimulation des lymphocytes B) et ses peptides antigéniques exprimés à la surface de la cellule avec les molécules HLA classe I et classe II (stimulation des LT cytotoxiques CD8⁺ et helper CD4⁺). Comparativement, les vaccins à ARNm confèrent plusieurs avantages par rapport aux vaccins traditionnels et aux vaccins à ADN, dans la mesure où ils sont non infectieux et non intégratifs et dotés d'une forte immunogénicité. Les vaccins de MODERNA (Moderna covi-19) et PFIZER/BIONTECH (BioNTech BNT162 covid-19) sont les premiers vaccins à base d'ARNm utilisés chez l'homme.

VI- COMPLICATIONS POST VACCINALES

1) Réactions locales

Réaction inflammatoire : se présente habituellement comme une induration ou un nodule sous cutané accompagné de douleur, rougeur (érythème) et chaleur au point d'injection.

2) Réactions systémiques

Elles comprennent, entre autres, fièvre, malaise ou irritabilité, céphalée, éruptions, arthralgie ou myalgie, nausées, vomissements ou diarrhée. Des convulsions fébriles surviennent rarement. D'autres symptômes touchant le système nerveux central peuvent survenir exceptionnellement, par exemple une méningite ou une encéphalite à la suite d'un vaccin vivant atténué comme celui contre les oreillons et la rougeole.

3) Réactions d'hypersensibilité

a/ Hypersensibilité de type I (ou allergie immédiate médiée par les IgE)

L'hypersensibilité de type I est la plus grave sur le plan clinique, car elle peut causer une anaphylaxie, qui constitue une urgence en vaccination. Cependant, il est très rare, voire exceptionnel, qu'une anaphylaxie survienne après une vaccination. Le risque peut varier de 1 sur 100 000 à 1 sur 1 million de doses distribuées, selon le vaccin étudié.

b/ Hypersensibilité de type II (ou réaction par anticorps cytotoxiques)

Elles surviennent rarement après l'administration d'un vaccin.

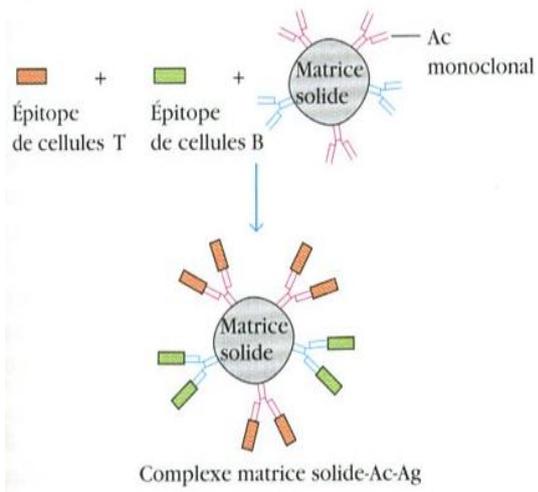
c/ Hypersensibilité de type III (ou réaction par complexes immuns)

En vaccination, ces réactions étaient fréquemment décrites lors d'immunisation passive avec des sérums hyper-immuns (ex. : sérum de cheval pour traiter le tétanos). Elles suivent l'administration répétée des anatoxines diphtérique et tétanique. Ce sont des réactions par complexes immuns qui n'empêchent généralement pas la poursuite de la vaccination. Cependant il est recommandé d'éviter la revaccination contre la diphtérie et le tétanos plus souvent que tous les 10 ans chez les personnes ayant présenté une telle réaction.

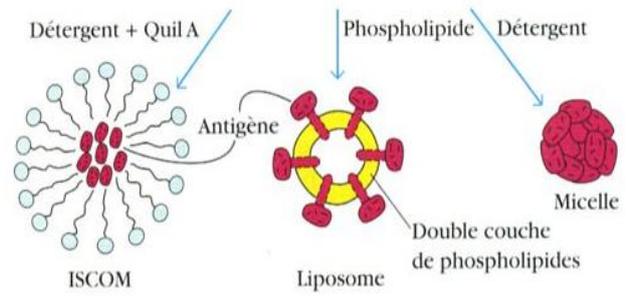
d/Hypersensibilité de type IV (ou hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T)

Les principaux médicaments qui sont en cause dans la production de dermatite de contact et qui peuvent se trouver dans les produits immunisants sont la néomycine, la streptomycine et les agents de conservation, dont le thimerosal. Les manifestations de dermatite seraient alors liées à une sensibilisation cutanée due à l'utilisation topique du produit. Ce type d'hypersensibilité n'est pas une contre-indication de la vaccination.

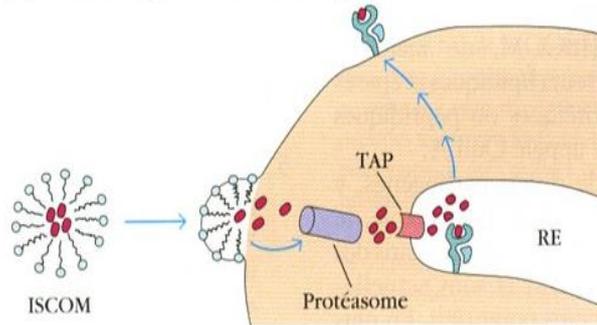
(a)



(b) Antigènes membranaires extraits par un détergent ou peptides antigéniques



(c) Délivrance par l'ISCOM de l'antigène dans la cellule



CLASSIFICATION DES VACCINS

COMPOSITION DES VACCINS	MALADIES ÉVITÉES	
	Bactérienne	Virale
Vivants atténués	Tuberculose (BCG) Typhoïde (vaccin oral)	Fièvre jaune Oreillons Rotavirus (vaccin oral) Rougeole Rubéole Varicelle Zona
Inactivés entiers	Diarrhée à ETEC et choléra (vaccin oral)	Encéphalite européenne à tiques Encéphalite japonaise Hépatite A Poliomyélite (vaccin injectable) Rage
Inactivés à protéines purifiées	Coqueluche Diphthérie ⁽¹⁾ Tétanos ⁽¹⁾	Hépatite B Influenza Infection au virus du papillome humain (VPH)
Inactivés polysaccharidiques	Infection invasive à pneumocoque Typhoïde (vaccin injectable)	—
Inactivés conjugués (polysaccharides + protéines)	Infection invasive à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b Infection invasive à méningocoque de séro groupe C Infection invasive à méningocoque (A, C, Y, W135) Infection invasive à pneumocoque	—

1) Pour la diphthérie et le tétanos, la protéine est une anatoxine, c'est-à-dire une toxine d'origine bactérienne qui, par une action physique (chaleur) ou chimique (formol), a perdu ses propriétés toxiques, mais a conservé ses propriétés immunogènes.

Origine et propriétés des principaux adjuvants

ADJUVANT	ORIGINE OU COMPOSITION CHIMIQUE	EFFETS SUR LA RÉPONSE IMMUNE
alum	minérale	stimulation de la réponse en anticorps (Th2)
adjuvant incomplet de Freund et adjuvants huileux	émulsions eau dans huile (huiles minérales ou végétales + agents de surface)	importante production d'anticorps ; fortement inflammatoires
adjuvant complet de Freund	émulsion eau dans huile + mycobactéries entières inactivées	réponse mixte humorale et cellulaire
<i>Syntex Adjuvant Formulation</i> et formulations apparentées	émulsions huile dans eau à base de squalène et de copolymères synthétiques	stimulation de la réponse en anticorps
monophosphoryl lipide A	composant bactérien dérivé du lipopolysaccharide	stimulation préférentielle de la réponse de type Th1
muramyl dipeptide et dérivés	composants de paroi des mycobactéries	stimulation préférentielle de la réponse en anticorps
oligonucléotides CpG	motifs moléculaires propres aux génomes procaryotes	induction de réponses de type Th1
cytokines	protéines généralement utilisées sous forme recombinante	action directe et spécifique, mais dépendant de la dose et de l'espèce cible
saponines et <i>Immuno Stimulating COMplexes</i>	agents amphipathiques d'origine végétale, permettant la formation de structures vésiculaires	production d'anticorps et stimulation des lymphocytes T cytotoxiques
imidazoquinolones	composés synthétiques de faible masse moléculaire	induction de réponses de type Th1 ; stimulation des lymphocytes T cytotoxiques
amines lipophiles	agents de surface amphipatiques	induction de réponses de type hypersensibilité retardée
toxines bactériennes	sous formes entière, inactivée, sous-unitaire ou mutée	favorisation des réponses de type Th2 ; production d'IgA sécrétoires
polysaccharides	diverses	stimulation de l'immunité au niveau des muqueuses